Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. Martini.

Untersuchungen über experimentelle Purpura bei der weißen Maus.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät der

Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt am 14. Dezember 1938

von

Josefa Hermkes

aus Schwarz-Rheindorf.

Bonn 1939

Anton Brand

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Doz. Dr. Heymer
Korreferent: Prof. Dr. Martini.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

Inhaltsübersicht.

I. Einleitung.

II. Herstellung der Purpurasubstanz.

III. Blutbild der normalen Maus.

IV. Erscheinungsformen der experimentell erzeugten Purpura mit besonderer Untersuchung des Blutbildes der injizierten Mäuse.

V. Die Behandlung der Purpura-Mäuse mit Sango-Stop, Gebionforte, Ca-Sandoz und Chinin-Ca und deren Erfolge.

VI. Zusammenfassung.

I.

Im Jahre 1907 gelang es Heyrovsky (Wien) zum erstenmal, aus Extrakten von Pneumokokken durch Injektion des Extraktes bei weißen Mäusen experimentell hämorrhagische Purpura zu erzeugen. Über die Art und die Zuordnung der so erzeugten Purpura zu einer der schon bekannten Formen der hämorrhagischen Purpura und über die eventuellen Veränderungen des Blutbildes wurde nichts bekannt. 1924 machten die Amerikaner Avery und Neill nach der Injektion von Pneumokokken Extract dieselben Beobachtungen wie Heyrovsky. 1926 und 1927 erschienen in dem „Journal of Experimental Medicine“ [1]) 2 Arbeiten von Julianelle und Reimann, in denen sich die Autoren ebenfalls mit der Herstellung und der Untersuchung des Pneumokokken Extraktes und der experimentell hervorgerufenen Purpura befassen. In dem 2. Teil der Arbeit: The Production of Purpura By Derivatives Of Pneumococcus betitelt: The Effect Of Pneumococcus Extract On The Blood Platelets And Corpuscles geben Julianelle und Reimann bei denen mit dem Pneumokokken Extrakt injizierten und Purpurawirkung zeigenden Mäusen eine sehr erhebliche Verminderung der Blutplättchen an. Gleichzeitig beobachteten die Verfasser ein Herabsinken der Erythrocytenzahl von weit über die Hälfte unter dem Normalwert. Auf die genauen Ergebnisse dieser Beobachtungen, die Julianelle und Reimann in Zahlen und Tabellen festlegten, werde ich im Hauptteil der Arbeit näher eingehen.

Es handelte sich für mich darum, nachzuweisen, ob die experimentell mit dem Pneumokokken Extrakt erzeugte Purpura wirklich eine thrombopenische Purpura ist, oder ob es sich um eine andere Form von Purpura, die der von Schönlein-Henoch beschriebenen nahekommt, eine Purpura simplex, handelt, die ohne Verminderung der Blutplättchen verläuft.

---

1) New York 1926 + 1927.

II.

Auf die Herstellung der Purpurasubstanz brauche ich hier nur kurz einzugehen, da sie ausführlich in der Dissertation von Dr. J. Spitzer beschrieben ist.[2]) Wesentlich ist, daß die Purpurasubstanz in allen vier Pneumokokken Typen enthalten ist. Virulente Pneumokokken von Typ I, II oder III wurden auf 31 Bouillon überimpft und 21 Stunden bei 37° im Brutschrank belassen. Danach wurde die Flüssigkeit in kleinen Mengen bei 5000 Touren je eine Viertelstunde zentrifugiert. Der sich absetzende weiße Niederschlag wurde in physiologischer NaCl-Lösung gewaschen und wieder abzentrifugiert. Alsdann wurde der gesamte Niederschlag in 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung aufgenommen, mit 2 ccm 10% Natraurocholicum versetzt und 12 Stunden bei 37° im Brutschrank gelassen, damit die Pneumokokken aufgelöst wurden. Nach diesen 12 Stunden hat eine vollkommene Autolyse der Pneumokokken stattgefunden. Die Flüssigkeit wurde mit drei ccm einer 3% Essigsäure enteiweißt. Der Niederschlag wurde abzentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit mit der nötigen Menge, ca. 11 ccm $^1/_{10}$ n NaOH neutralisiert.

III.

Für den Gang meiner Untersuchungen über das Blutbild bei experimenteller Purpura standen mir weiße Mäuse und Kaninchen zur Verfügung. Ich beschäftigte mich zuerst mit der Untersuchung des Blutbildes bei normalen weißen Mäusen aus derselben Zucht. Ferner bemühte ich mich, da die Aufgabe darin bestand, festzustellen, ob diese experimentell erzeugte Purpura mit einer Verminderung der Blutplättchen, Thrombopenie, einhergeht, eine möglichst geeignete Methode zur Zählung der Thrombocyten anzuwenden. Es war bei weißen Mäusen vor allem die geringe Blutmenge an und für sich und die rasche Gerinnung des Blutes zu berücksichtigen. Ein Wegweiser für meine Blutbilderuntersuchungen war mir das Buch von Prof. Klieneberger.[3])

2) Spitzer: Untersuchungen über ein Pneumokokkengift, welches bei der weißen Maus Purpura erzeugt. Diss. Bonn 1938.

3) Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig 1927.

Bei der weißen Maus ist der Schwanz am geeignetsten zur Blutentnahme. Es ist zweckmäßig, ihn zu Beginn der Untersuchung über einer elektrischen Birne oder in einem lauwarmen Wasserbad etwas zu erwärmen, da sich durch diese Wärmezufuhr die Schwanzgefäße erweitern und so ein schnelleres und längeres Fließen des Blutes gewährleistet ist. Um bei den Ausstrichen der Blutpräparate zur Differenzierung des weißen Blutbildes und zum Zählen der Thrombocyten ein Zusammenklumpen der Blutkörperchen und Blutplättchen zu vermeiden, ist es empfehlenswert, die Spitze des Schwanzes in physiologische NaCl-Lösung mit einem Zusatz von Na-Citrat zu tauchen, das Abschneiden eines kleinen Stückes des Schwanzes innerhalb dieser Lösung vorzunehmen und erst, wenn das Blut fließt, den Schwanz aus der Lösung herauszunehmen und mit einem Objektträger den nächsten Tropfen Blut aus dem Schwanz aufzufangen und dann nach der üblichen Methode den Ausstrich anzufertigen. So ist die Gefahr der raschen Gerinnbarkeit des Blutes fast beseitigt.

Die Erythrocyten und Leukocyten wurden nach der üblichen Methode gezählt. Die Ausstriche zur Differenzierung des weißen Blutbildes wurden nach der kombinierten Methode (May-Grünwald, Giemsa) von Pappenheim gefärbt. Um eine möglichst genaue Zahl der Thrombocyten zu erhalten, versuchte ich verschiedene Arten der Thrombocytenzählung, um davon die geeignetste für meine Blutbilderuntersuchungen anzuwenden. Als erste versuchte ich die Methode, die Nicholson in „Clinical Laboratory Medicine" angibt. Sie hat gewisse Ähnlichkeiten mit den Methoden von Thomsen und Jürgens. Man stellt eine Lösung von folgender Zusammenstellung her:

Brillantkresylblau	0,1 g
Na-Citrat	0,55 g
NaCl	0,25 g
Aqu. dest.	50,00 ccm
Formalin	0,1 ccm

Diese Lösung wird gut durchgeschüttelt, über Nacht stehen gelassen, nochmals geschüttelt und filtriert. Ein Gefäß aus Paraffin wird an-

gefertigt, ebenfalls wird ein Glasstab mit Paraffin bestrichen. Ein kleines Stück des Schwanzes der Maus wird abgeschnitten, ein Tropfen Blut mit dem Paraffinstab aufgefangen und zusammen mit der Lösung in das Paraffingefäß gebracht. Mengenverhältnis von Lösung zu Blut 5 : 1. Mit dem Paraffinstab werden Blut und Lösung gut gemischt und dann ein Tropfen dieser Mischung auf einen sorgfältig gereinigten Objektträger gebracht und mit einem Deckglas bedeckt. Das Deckglas wird mit flüssigem Paraffin umrandet, und nun zählt man die Thrombocyten bei Immersionsvergrößerung. Nach Herstellung der Lösung ist das Verfahren sehr einfach anzuwenden, scheint mir jedoch einige Fehlerquellen zu enthalten. Der Zusatz der Lösung zu dem Blut ist nicht genau meßbar, man muß sich auf das Augenmaß verlassen. Ferner können sich trotz sorgfältiger Reinigung des Paraffingefäßes doch noch Unreinigkeiten ansammeln, die sich ebenfalls mit Brillantkresylblau färben und unter dem Mikroskop leicht für Blutplättchen gehalten werden können. Die Plättchen schieben sich unter dem Deckglas leicht übereinander, oder häufen sich an einer Stelle besonders zahlreich an oder fließen unter einem zufälligen Druck der Linse leicht an eine andere Stelle und machen so ein exaktes Auszählen schwierig.

Genauer ist die Methode nach Jürgens, die jedoch eine größere Menge Blut als bei Nicholson zur Voraussetzung hat und für die geringe Blutmenge, die uns bei der Maus zur Verfügung steht, nicht geeignet ist.

Ich kam zu dem Schluß, daß für die Thrombocytenzählung bei der weißen Maus die alte Methode des Ausstriches nach Fonio die gegebene ist. Sie lieferte bei vergleichender Zählung die übereinstimmendsten Werte. Die Gefahr einer Zusammenklumpung der Thrombocyten oder einer zu raschen Gerinnung des Bluttropfens ist bei der oben beschriebenen Methode der Blutentnahme sehr gering.

Auf einen Objektträger wird ein Tropfen einer 14%igen Magnesiumsulfatlösung gegeben. Dazu läßt man aus dem Schwanz der Maus einen Tropfen Blut fließen, mischt Magnesiumsulfat und Blut

schnell mit einer feinen Glasnadel und streicht die Mischung aus. Die Ausstriche werden nach vorheriger Fixierung in Methylalkohol eine Stunde mit Giemsalösung gefärbt. Bei Immersionsvergrößerung zählt man unter Anwendung einer quadratischen Okularblende in einer Reihe von Gesichtsfeldern die Erythrocyten und Thrombocyten. Man zählt 1000 Erythrocyten und gleichzeitig die in diesen Gesichtsfeldern vorkommenden Thrombocyten. Durch Proportion ergibt sich aus der vorher festgestellten Zahl der roten Blutkörperchen im cmm die Zahl der Thrombocyten in cmm. Es wurden bei jeder Untersuchung zur Thrombocytenzählung 3 Ausstriche angefertigt und ausgezählt. Die in jedem der 3 Ausstriche auf 1000 Erythrocyten gezählten Thrombocyten wurden addiert und durch 3 dividiert. Durch diese Bestimmung des Durchschnittes erhält man eine ziemlich genaue Zahl der Thrombocyten.

Die Bestimmung der Blutgerinnungszeit gelang ohne Schwierigkeit. In einem hohlgeschliffenen Objektträger wird ein Tropfen physiologischer NaCl Lösung gebracht. In diesen läßt man 1—2 Tropfen Blut aus dem Schwanz der Maus fallen und man rührt den Tropfen mit einer Glasnadel und beobachtet mit der Uhr, wann der erste Fibrinfaden an der Glasnadel hängen bleibt.

Schwieriger und weniger genau gelang die Bestimmung der Blutungszeit. Nachdem die Blutung, die zur Untersuchung der Blutbilder verursacht werden mußte, zum Stehen gekommen war, wurde erneut ein kleines Stück des Schwanzes abgeschnitten und durch Betupfen der Austrittsstelle des Blutes mit einem Stück Fließpapier in einem jeweiligen Zeitabstand von 10" die Blutungszeit bestimmt. Es galt dabei, den Schwanz möglichst wenig zu drücken und zu pressen, da durch den Druck die Blutung zuerst heftiger wird, danach aber eine Stauung in den Schwanzgefäßen eintritt. Manche Mäuse verursachen durch heftiges Hin- und Herbewegen des Schwanzes eine längere Blutung. Unter Berücksichtigung dieser Umstände gelang es, eine Blutungszeit zu bestimmen, die als ziemlich genau und dem Durchschnitt entsprechend angesehen werden darf.

Die Untersuchung des Blutbildes einer Serie von normalen Mäusen aus derselben Züchtung ergab folgende Werte für die normale Maus:

Erythrocyten:	5900000—9400000 im cmm				
Leucocyten:	5500— 9000 im cmm				
Hämoglobin:	90—98%				
Thrombocyten:	195000—333200 (Mittel 264000) i. cmm				
Thrombocyten:	420000—710000 (Mittel 565000) i. cmm				
	Weißes Blutbild:				
gr. Lymphoc.	kl. Lymphoc.	Polynukl.	Übergf.	Eos.	
16%	48%	33%	2%	1%	
Blutungszeit:	2'30"—6'				
Gerinnungszeit:	50"—3'20"				

Beim weißen Blutbild überwiegen die Lymphocyten bei weitem die Zahl der Polynukleären. Die Durchschnittszahl der Lymphocyten beträgt 40—80%. Auffallend war, daß bei einer zweiten Serie von Mäusen die Zahl der Thrombocyten wesentlich höher lag und auch die Durchschnittszahl der Erythrocyten nicht unter 7 000 000 im cmm lag. Die Blutungszeit dieser Mäuse überschritt auch nicht die Zeit von 3 Minuten, während die Blutungszeit der Mäuse der ersten Serie manchmal bis zu 6 Minuten betrug.

IV.

Da sich in einigen Vorversuchen die Purpurasubstanzen der Pneumokokkentypen I, II, III als gleichartig in ihren Wirkungen zeigten, wurde bei den nun folgenden Versuchen nur Purpurasubstanz verwandt, die aus Pneumokokken des Types I hergestellt wurde. In den Versuchen wurde enteiweißte und unenteiweißte Substanz benutzt. In der Wirkung war kein Unterschied festzustellen. Bei Versuchen in absteigender Reihe angestellt, erwies sich die Substanz wirksam in Dosen von 0,6 ccm bis 0,025 ccm. Bei meinen folgenden Versuchen arbeitete ich mit Mengen von 0,2—0,6 ccm. Ob die Substanz intraperitoneal, intracutan oder intravenös, wie beim Kaninchen, gespritzt wurde, die Wirkung war die gleiche. Wir konnten beobachten, daß nicht alle Mäuse nach Injektion der Substanz die

charakteristischen Merkmale der hämorrhagischen Purpura zeigten. Bei ihnen verlief die Injektion ohne jede Wirkung; sie waren refraktär. Es scheint also bei diesen Mäusen ein natürlicher Schutz gegen Purpura zu bestehen. Selbst wiederholte Injektionen mit Dosen von 0,4—0,6 ccm vermochten bei ihnen keine Purpura hervorzurufen. Bei den Mäusen, bei denen es uns gelang, durch Injektion des Pneumokokkenextraktes eine hämorrhagische Purpura zu erzeugen, scheint also eine gewisse „allergische Bereitschaft" für die Purpura zu bestehen. Ich konnte beobachten, daß die Wirkung der Injektion nicht von der Menge der Substanz, sondern von dem schon erwähnten Mangel an natürlichen Schutzkräften, von der allergischen Bereitschaft der Maus für Purpura abhängt.

Mäuse, die mit 0,3 ccm der Substanz injiziert wurden, zeigten oft sehr stark ausgeprägte Blutungen an Schwanz, Ohren und Haut der Pfötchen, während andere Mäuse nach einer Injektion von 0,5—0,6 ccm derselben Substanz nur eine schwache Purpura, oft nur am Schwanz aufwiesen.

Die Erscheinungen der Purpura treten 4—48 Stunden nach der Injektion auf. Die optimale Wirkung zeigt sich meistens 24 Stunden nachher. Es werden nur die wenig und nicht behaarten Körperstellen der Maus von der Purpura befallen. Es bietet sich folgendes makroskopisches Bild: Zuerst treten am Schwanz der Maus kleine punktförmige rote Verfärbungen, Hautblutungen, auf. In manchen Fällen bleibt es bei diesen punktförmigen Hautblutungen, oft aber vergrößern sich die Fleckchen sehr schnell und konfluieren miteinander, so daß der Schwanz in seiner ganzen Ausdehnung dunkelrot verfärbt ist. Die gleiche Erscheinung zeigen die Ohren. Hier beginnt die Purpura stets am Rande und breitet sich von da zum Innern des Ohres hin aus. Niemals zeigen sich die Symptome der hämorrhagischen Purpura zuerst an den Ohren, immer wird als erstes der Schwanz befallen. Es kommt wohl vor, daß Schwanz und Ohren gleichzeitig die ersten Hautblutungen aufweisen, niemals aber zeigen die Ohren die Wirkung der Purpurasubstanz, ohne daß auch der Schwanz befallen ist. Das umgekehrte Bild tritt häufig in Erscheinung. Oft zeigt neben dem Schwanz nur ein Ohr die Erscheinungen der Purpura, während

das andere Ohr nur schwach beteiligt ist oder ganz frei bleibt. Als letztes färben sich die Haut der Nase und Pfötchen leuchtend- bis dunkelrot. 72 Stunden nach der Injektion ist ein allmähliches Abklingen der Purpura zu bemerken, die sich nach 4—5 Tagen gänzlich zurückbildet.

Es lag die Annahme nahe, daß die Mäuse durch wiederholtes Spritzen der Purpurasubstanz immun gegen Purpura würden. Es wurde der Versuch unternommen. Es zeigte sich jedoch, daß Mäuse, die einmal die Bereitschaft für Purpura aufweisen, immer wieder nach der Injektion der Substanz Purpuraerscheinungen zeigen.

Es handelt sich bei diesen Erscheinungen um Blutungen aus den Kapillaren. Ob diese nur auf das venöse oder arterielle System beschränkt sind oder ob sie bei beiden auftreten, ist nicht zu entscheiden. Ob es sich hierbei nur um eine Schwäche der Gefäßwand, oder um eine durch die Substanz verursachte toxische Schädigung der Wand handelt, müßte durch geeignete histologische Präparate nachzuweisen sein. Daß die Ursache der Blutung in einer Änderung in der Zusammensetzung des Inhaltes der Gefäße liegt, ist nach den Ergebnissen meiner Blutbilduntersuchungen nicht anzunehmen. Nach der Munterkeit und dem Gebaren der Tiere zu urteilen, scheint das Allgemeinbefinden durch die Injektion des Pneumokokkenextraktes nicht beeinträchtigt zu werden. Es kam kein Tier nach der Injektion zu Tode.

Außer den Kontrollmäusen gebrauchte ich für meine Untersuchungen 35 Mäuse, von denen sich 10 als refraktär Purpura gegenüber erwiesen. Vor der Injektion mit Purpurasubstanz wurde bei den zu injizierenden Tieren ein Gesamtblutstatus nach den schon erwähnten Methoden angefertigt. Die nächsten Blutbilder wurden nach der Injektion in bestimmten Zeitabständen ausgeführt.

Es wurden Blutbilduntersuchungen vorgenommen 1 Stunde, 2 Stunden, 4 Stunden, 6 Stunden, 24 Stunden, 72 Stunden, 96 Stunden, 120 Stunden, 8 Tage, 14 Tage nach der Injektion. Es ergab sich dabei, daß bei den injizierten und untersuchten Mäusen keine Thrombocytenverminderung, wie sie Julianelle und Rei-

mann angeben,[4]) festgestellt werden konnte. Die amerikanischen Autoren geben als Durchschnittszahl der Thrombocyten bei normalen Mäusen einen Wert von 1 800 000 im cmm an. Wenn die Schwankungsbreite innerhalb der oberen und unteren Grenze für die Normalwerte der Thrombocyten bei unseren augenblicklichen Zählungsmethoden immer erheblich ist, ist eine Angabe von 1 800 000 Thrombozyten als normaler Durchschnittswert doch sehr unwahrscheinlich. Klieneberger[5]) gibt als höchsten Wert eine Thrombocytenzahl von 412 620 im cmm an. Als höchstes konnte ich bei einer Zahl von 9 400 000 Erythrocyten im cmm 705 000 Thrombocyten im cmm zählen. Als Durchschnitt ergab sich eine Zahl von 565 000 Thrombocyten, wie schon angegeben. Bei einer Reihe normaler Mäuse war die Thrombocytenzahl sogar weit niedriger, Durchschnitt 264 100, wie ebenfalls schon angegeben. Selbst bei Mäusen, die nach der Injektion des Extraktes eine sehr stark ausgeprägte Purpura zeigten, war keine Thrombopenie vorhanden. Es zeigten sich auch keine erheblichen Größenunterschiede der Blutplättchen untereinander, was auf eine Mangelerscheinung innerhalb der Plättchen hätte deuten können. Ebenfalls wurde im Laufe der Untersuchungen eine wesentliche Verminderung der Erythrocyten im Gegensatz zu den Amerikanern nicht festgestellt. Ich konnte aber schon vier Stunden nach der Injektion eine erhebliche Zunahme der Leukocyten, eine Leukocytose beobachten. Diese Leukocytose ist wohl als Reizwirkung der Purpurasubstanz aufzufassen. Sie bildete sich nicht mit dem Verschwinden der Purpura zurück, sondern die Leukocyten näherten sich erst allmählich, nach 8—14 Tagen, wieder dem Normalwert. Die genauen Zahlen sind aus Tabelle I und der dazugehörenden graphischen Darstellung zu ersehen. Siehe folgende Seite.

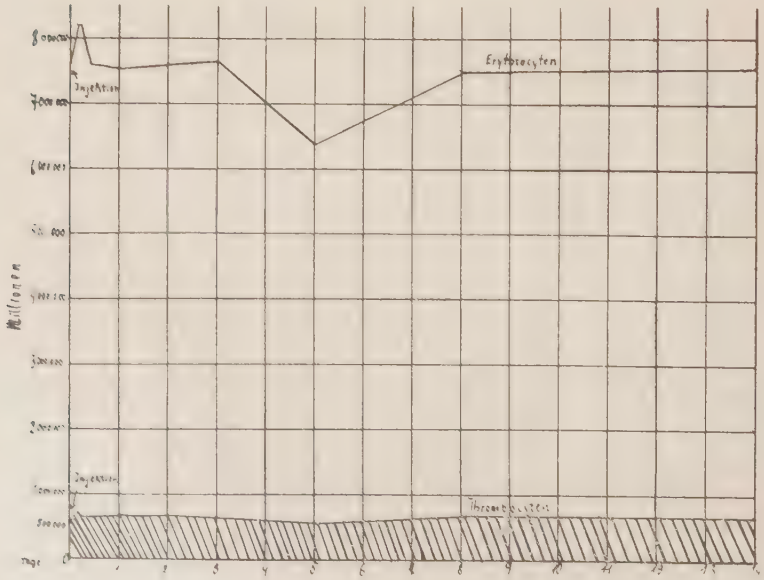
4) Journal od Experimental Medicin. New York 1926, p. 97—105.
5) a. a. O.

Tabelle I

Maus I, i. p. injiziert mit 0,4 ccm Extrakt des Pneumokokkentyps I

Zeit	Erythrocyten	Thrombocyten	Leucocyten	äußere Erscheinungsformen
vor d. Injektion	7.600.000	592.800	8.500	
1 Std. n. d. Inj.	8.200.000	680.000		
2 „ „ „ „	8.200.000	703.400		
4 „ „ „ „	7.800.000	678.600	22.000	am Schw. fleckenhafte Hautblutg.
6 „ „ „ „	7.600.000	651.600		„ „ „ „
24 „ „ „ „	7.550.000	670.250		Schwanz dunkelrot verfärbt, Ohren, Nase u. Haut d. Pfötchen leuchtend bis dunkel rot
48 „ „ „ „	7.600.000	684.000		„ „ „ „
72 „ „ „ „	7.650.000	657.000	22.100	a. d. Ohr. ein Abkling. d. Purpura
120 „ „ „ „	6.400.000	576.000	20.400	Purpura verschwunden
8 Tage „ „	7.500.000	660 000	15.000	
14 „ „ „	7.550.000	656 850	10 200	

Graphische Darstellung I.



In der Differenzierung des weißen Blutbildes war weder eine Linksverschiebung noch eine sonstige Veränderung gegenüber dem normalen Bild, die auf ernsthaftere Schädigungen der Maus hätten schließen lassen, zu verzeichnen. Es fand sich auch keine Vermehrung der Eosinophilen, die auf eine Allergie hätte deuten können. In 8 Fällen konnte ich allerdings eine wesentliche Zunahme der Lymphocyten auf Kosten der polynukleären Formen beobachten. Da diese Erscheinungen nicht bei allen Purpurawirkung zeigenden Mäusen auftrat, ist sie nicht von Bedeutung für die Erkennung der Purpura. Die Blutungszeit bei den Purpuramäusen war nicht verlängert. Wesentlich für die Charakterisierung der experimentell erzeugten Purpura ist, daß die Zahl der Thrombocyten und die der Erythrocyten am Normalwert gemessen konstant bleibt. Es handelt sich also nicht um eine thrombopenische Purpura.

Der Stauungsversuch, um eventuell das Rumpel Leede'sche Phänomen auszulösen, konnte bei Mäusen nicht angewandt werden. Ebenso konnte wegen der geringen Blutmenge eine Prüfung der Erythrocyten auf ihre osmotische Resistenz nicht ausgeführt werden.

V.

Es war zu vermuten, da es sich bei den Purpuraerscheinungen um Blutungen aus den Kapillaren handelt, daß eine Vorbehandlung der mit der Substanz zu injizierenden Tiere mit den in der Medizin als blutstillenden Mitteln bekannten Medikamenten sie gegen die Purpurawirkungen schützen würden oder wenigstens eine Abschwächung der Erscheinungen bewirken würden. Der Gang der Versuche war folgender. Je zwei Tiere wurden mit den auf Mäuse umgerechneten Mengen von Ca-Sandoz, Sango-Stop, Percalcit, Cebion forte, und Chinin-Ca vorbehandelt und eine Stunde danach mit 0,5 ccm Purpurasubstanz Typ I injiziert. Zu jedem Versuch wurde eine Kontrollmaus gesetzt, der 0,5 ccm Purpurasubstanz Typ I injiziert wurde. Es zeigte sich, daß trotz der Vorbehandlung mit diesen Medikamenten die Purpurawirkung genau so stark auftrat und solange anhielt, als hätte überhaupt keine Vorbehandlung stattgefunden. Tabelle II und III geben einen Überblick über zwei Versuche.

Tab. II.

Zeit		
14h	Maus a	0,03 ccm Cebion forte
	Maus b	0,06 „ „ „
15h	Maus a	0,5 ccm Purpurasubstanz Typ I
	Maus b	0,5 ccm „ „ I
	Maus c (Kontr.)	0,5 ccm „ „ I
nach 24 Std.	Maus a	an Schwanz u. Ohr deutlich Purpura
	Maus b	an Schwanz u. beiden Ohren ausgeprägte Purpura
	Maus c	an Schwanz Purpura

Tab. III.

Zeit		
15h	Maus d	0,03 ccm Ca-Sandoz
	Maus e	0,06 ccm „ „
16h	Maus d	0,5 ccm Purpurasubstanz Typ I
	Maus e	0,5 ccm „ „ I
	Maus f (Kontr.)	0,5 ccm „ „ I
nach 24 Std.	Maus d	an Schwanz u. beiden Ohren Purpura
	Maus e	„ „ u. rechten Ohr Purpura
	Maus f	keine Purpura

Umgekehrte Versuche, in denen den Mäusen eine Stunde und vier Stunden nach der Injektion von 0,5 ccm Purpurasubstanz Typ I Sango-Stop, Cebion forte usw. injiziert wurden, haben keinen Einfluß auf die Wirkung der Purpurasubstanz. Auch das Abklingen der Purpuraerscheinungen wurde durch die Injektion der angegebenen Medikamente nicht beschleunigt.

Es wurde ferner die Frage aufgeworfen, ob Purpuraserum gegen Purpura schützt. Das Serum wurde von einem Kaninchen gewonnen, das fünf Wochen lang in Abständen von 7 Tagen mit 4 ccm Purpurasubstanz Typ I intravenös injiziert wurde. Einer Reihe von Mäusen wurde 0,5 ccm Serum intraperitoneal injiziert und vier Stunden danach 0,5 ccm Purpurasubstanz Typ I. Die Purpura trat in unverminderter Stärke auf. Außer der hohen Leucocytose wies auch hier das Blutbild keine Veränderungen auf.

VI.

Es sind folgende Tatsachen festzustellen:

Die von Dr. Spitzer und mir experimentell erzeugte Purpura ist keine Purpura thrombopenica.

Es gibt Tiere, die gegen Purpura unempfindlich sind und sich auch nicht durch wiederholte Injektionen mit der Substanz sensibilisieren lassen.

Tiere, die einmal empfänglich für Purpura sind, lassen sich nicht durch wiederholte Injektionen mit der Substanz immunisieren.

Das Auftreten und die Stärke der Purpura ist weder durch Medikamente noch durch Purpuraserum zu beeinflussen. Bei einer Reihe von Mäusen besteht also eine gewisse Bereitschaft für Purpura. Die Injektionen des Extraktes der Pneumokokken ruft bei ihnen Purpuraerscheinungen hervor. Da diese experimentell erzeugte Purpura nicht durch eine Verminderung der Thrombocyten gekennzeichnet ist, auch nicht das Symptom der verlängerten Blutungszeit, wie beim Werlhof'schen Syndrom, aufweist, handelt es sich augenscheinlich um eine Purpura simplex, die wir, da es sich anscheinend bei denen nach der Injektion des Extraktes die Purpuraerscheinungen zeigenden Mäusen um eine allergische Reaktion handelt, als „allergische Purpura" bezeichneten.

Es sind in der Literatur Fälle beschrieben, bei denen Jodpräparate, Sedormit und Chinin bei einigen Menschen als allergische Reaktion das Werlhof'sche Syndrom hervorrufen.[6]) In unserem Fall wird die Injektion des Pneumokokkenextraktes nicht mit dem Werlhof'schen Syndrom, sondern mit einer einfachen Purpura beantwortet.

Ob die Ursachen der hämorrhagischen Erscheinungen im Inhalt der Gefäße oder in der Gefäßwand zu suchen sind, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Es könnte sich um eine funktionelle Minderwertigkeit der Blutplättchen handeln, bei der die Zahl der Plättchen normal ist, diese aber nicht die Fähigkeit haben, zu agglutinieren.

6) Zeitschrift f. klin. Med. 1937, 131. Bd. Dr. W. Beiglböck: Ein Fall von thrombopenischer Purpura bei echter Chininüberempfindlichkeit.

Jürgens bezeichnet diesen Zustand als erbliche konstitutionelle Thrombopathie. Sie ist endogen bedingt, ihre Vererbung wurde von Jürgens und von v. Willebrand[7]) nachgewiesen. Nach erwähnten Autoren geht diese konstitutionelle Thrombopathie immer mit einer verlängerten Blutungszeit einher, die oft unendlich ist. Da die Purpurawirkung zeigenden Mäuse niemals eine verlängerte Blutungszeit hatten, scheint die Ursache der hämorrhagischen Erscheinungen nicht in einer konstitutionellen Thrombopathie, sondern eher auf einer Schädigung oder konstitutionell bedingten Schwäche der Gefäßwände, status dysvascularis (nach Bohnenkamp) zu beruhen.

---

7) Arch. Klin. Med. 1933, Bd. 175, S. 453 ff.

Für die Überlassung der Arbeit und für die liebenswürdige Beratung im Verlaufe der Untersuchungen sage ich Herrn Oberarzt Dr. Heymer meinen herzlichen Dank.

Literatur.

1. Heyrovsky, J.: Wien. klin. Woch., 1907, XX. 247.
2. Avery, O. T. u. Neill, J. M.: J. Exp. Med., 1924. XXXIX.
3. Julianelle, L. A. u. Reimann, H. A.: J. Exp. Med. 1926. XLIII.
4. Klieneberger, C.: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig 1927.
5. Spitzer, J.: Diss., Bonn 1938.
6. Frank, E.: Neue deutsch. Klin. Bd. 4, S. 385.
7. Beiglböck, W.: Zeitschrift f. klin. Med. 1937, 131. Bd.
8. Jürgens u. v. Willebrand: Arch. klin. Med. 1933, Bd. 175, S. 453.

LEBENSLAUF.

Ich, Josefa Elisabeth Hermkes, wurde am 19. April 1913 als Tochter des Rentners Heinrich Hermkes und seiner Frau Therese geb. Kohlschein in Bonn geboren. Ich besuchte das Liebfrauen-Oberlyzenum in Bonn und legte dort Ostern 1933 meine Reifeprüfung ab. Ab SS. 1933 studierte ich Medizin an den Universitäten Bonn und München. Das Physikum bestand ich im WS. 1935/36 in Bonn. Das ärztliche Staatsexamen bestand ich ebenfalls in Bonn im WS. 1938/39.